

参附注射液联合依诺肝素钠治疗急性心肌梗死并心力衰竭的疗效分析

冯军鹏¹, 梁梅芳², 王有恒¹, 闫 伟¹

1. 铜川市人民医院 心血管内科, 陕西 铜川 727000

2. 铜川市人民医院 重症监护室 (ICU), 陕西 铜川 727000

摘要: **目的** 探讨参附注射液联合依诺肝素钠治疗急性心肌梗死并心力衰竭的疗效。**方法** 选择2016年8月—2018年5月铜川市人民医院治疗的334例急性心肌梗死并心力衰竭患者作为研究对象, 随机将其分为观察组(174例)与对照组(160例)。对照组患者使用注射用依诺肝素钠, 75岁以下患者起始静脉负荷30 mg, 之后每12 h皮下注射1 mg/kg; 75岁以上患者直接每12 h皮下注射0.75 mg/kg。观察组在对照组的基础上静脉滴注参附注射液40 mL, 1次/d。两组均连续治疗10 d后评价疗效。比较两组的心肌酶谱、超声心动图检查、血浆氨基末端前体脑钠肽(NT-proBNP)、内皮素-1(ET-1)改善情况及30 d内的主要心脏事件(MACE)和出血并发症发生情况。**结果** 治疗后, 两组天冬氨酸氨基转移酶(AST)、肌酸激酶MB同工酶(CK-MB)、 α -羟丁酸脱氢酶(α -HBDH)均显著下降($P < 0.05$), 观察组显著低于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组LVEF显著升高, LVDd均明显降低($P < 0.05$), 而对照组CO、E/A无明显改善, 观察组以上指标均显著优于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组血浆NT-proBNP、ET-1水平均显著下降($P < 0.05$), 观察组下降显著优于对照组($P < 0.05$)。观察组MACE发生率显著低于对照组($P < 0.05$)。两组出血并发症比较无统计学意义。**结论** 急性心肌梗死并心力衰竭使用依诺肝素钠抗凝出血并发症少, 安全性高, 同时加用参附注射液可显著改善心肌酶谱, 改善左心室功能, 提高预后。

关键词: 参附注射液; 依诺肝素钠; 急性心肌梗死; 心力衰竭

中图分类号: R969

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2019)10-2057-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.10.028

Effect analysis on Shenfu Injection combined with enoxaparin sodium in treatment of acute myocardial infarction complicated with heart failure

FENG Junpeng¹, LIANG Meifang², WANG Youheng¹, YAN Wei¹

1. Department of Cardiovascular Medicine, Tongchuan People's Hospital, Tongchuan 727000, China

2. Department of ICU, Tongchuan People's Hospital, Tongchuan 727000, China

Abstract: **Objective** To investigate the effect of Shenfu Injection combined with enoxaparin sodium in treatment of acute myocardial infarction with heart failure. **Methods** Patients (334 cases) with acute myocardial infarction complicated with heart failure in Tongchuan People's Hospital from August 2016 to May 2018 were randomly divided into observation group (174 cases) and control group (160 cases). Patients in the control group were given Enoxaparin Sodium for Injection. Patients under 75 years of age were given 30 mg intravenous load and subcutaneously injected 1 mg/kg every 12 h. Patients over 75 years of age were given 0.75 mg/kg subcutaneously every 12 h. Patients in the observation group were iv administered with Shenfu Injection 40 mL on the basis of the control group, once daily. Efficacy was evaluated after continuous treatment for 10 d in both groups. The improvement of myocardial enzymes, echocardiography, plasma NT-proBNP and ET-1 levels, MACE, and bleeding complications within 30 days were compared between two groups. **Results** After treatment, the levels of AST, CK-MB and α -HBDH in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), while those in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, LVEF were significantly increased in two groups, LVDd were decreased ($P < 0.05$), but CO and E/A did not improve significantly in the control group. The above indexes in the observation group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of NT-proBNP and ET-1 in plasma of the two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the levels of NT-proBNP and ET-1 in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). The incidence of MACE in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$).

收稿日期: 2019-03-21

第一作者: 冯军鹏(1978—),男,陕西洛南人,本科,副主任医师,研究方向为冠心病介入治疗。E-mail: fengjunpeng_1982@126.com

There was no significant difference in bleeding complications between the two groups. **Conclusion** Enoxaparin sodium for anticoagulant bleeding in patients with acute myocardial infarction and heart failure has few complications and high safety. In addition, shenfu injection can significantly improve myocardial enzyme profile, improve left ventricular function and improve prognosis.

Key words: Shenfu Injection; enoxaparin sodium; acute myocardial infarction; heart failure

抗凝是急性冠脉综合征治疗指南推荐的标准疗法,最先为普通肝素抗凝治疗,大量临床研究证明其可大大降低早期心血管死亡率。2002年美国心脏学会/美国心脏病学会提出,低分子肝素无论是抗凝作用还是安全性均优于普通肝素,2007年国际指南则明确推荐依诺肝素为急性冠脉综合征的抗凝药物,推荐级别为Ia^[1]。参附注射液是以红参、附子为原料,经现代工艺制备的中成药,药理研究表明,其具有改善微循环、抗心肌缺血再灌注、改善心肌能量代谢、抑制心肌细胞凋亡、保护血管内皮细胞等多重作用。近年来在心血管系统治疗领域得到广泛应用^[2]。本研究旨在探讨参附注射液联合依诺肝素钠治疗急性心肌梗死并心力衰竭的疗效。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择2016年8月—2018年5月334例急性心肌梗死并心力衰竭患者作为研究对象,纳入标准:(1)心肌梗死诊断标准符合WHO标准,且发病在7 d内;(2)心力衰竭诊断标准符合《急性心力衰竭诊断和治疗指南》标准,且NYHA分级为III~IV级;(3)无肝肾、内分泌、出血性血液疾病者;(4)患者均签订知情同意书。排除标准:(1)未控制的甲状腺疾病;(2)近4周内发生过出血性脑卒中病史;(3)对依诺肝素过敏。随机将患者分为观察组(174例)与对照组(160例),两组基线资料比较差异无统计学意义,见表1。

表1 两组患者基线资料比较

Table 1 Comparison on baseline data between two groups

组别	n/例	性别(男女)	平均年龄/岁	合并症/例			梗死部位/例			梗死相关血管/例			NYHA 分级	
				高血压	糖尿病	肾病	前壁	下后壁	侧壁	前降支	右冠状	回旋支	III级	IV级
对照	160	90/70	61.43±7.22	38	23	13	83	55	22	71	53	36	114	46
观察	174	107/67	60.79±9.73	52	25	17	91	50	33	87	45	42	131	43

1.2 方法

两组患者入院后均予以静卧、吸氧、抗凝、抗血小板、利尿剂、扩血管、ACEI、 β 受体阻滞剂、营养心肌等常规综合治疗。对照组使用注射用依诺肝素钠(苏州二叶制药有限公司,国药准字H20140126,规格40 mg/支,生产批号:160205、170502、180103),75岁以下患者起始静脉负荷30 mg,之后每12 h皮下注射1 mg/kg;75岁以上患者直接每12 h皮下注射0.75 mg/kg。观察组在对照组的基础上静脉滴注参附注射液(华润三九(雅安)药业有限公司,国药准字Z51020664,规格10 mL/支,生产批号:16061701001、17070101001、18050501003)40 mL,1次/d。两组均连续治疗10 d后评价疗效。

1.3 观察指标

1.3.1 心肌酶谱 检测指标包括天冬氨酸氨基转移酶(AST)、肌酸激酶MB同工酶(CK-MB)、 α -羟丁酸脱氢酶(α -HBDH)等,试剂盒均来自南京建成生物工程研究所。采用酶速率法进行检测,仪器为日

本OlympusAu2700全自动生化仪。

1.3.2 超声心动图 多普勒超声心动图仪检测两组患者的左心室射血分数(LVEF)、左心室舒张末期内径(LVDD)、心搏出量(CO)、二尖瓣E波峰值流速/A波峰值流速(E/A)。

1.3.3 血浆NT-proBNP和ET-1水平 采用电化学发光法测定两组患者血浆氨基末端前体脑钠肽(NT-proBNP),试剂盒来自深圳晶美公司。采用放射免疫法测定血浆内皮素-1(ET-1),试剂盒来自深圳晶美公司。

1.3.4 临床随访 记录30 d内的主要心脏事件(MACE)与出血并发症。

1.4 统计学方法

应用SPSS 19.0软件处理数据,计数资料以%表示,采用 χ^2 检验。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组心肌酶谱比较

治疗前两组AST、CK-MB、 α -HBDH无统计学

差异;治疗后,两组AST、CK-MB、 α -HBDH均显著下降,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$);治疗后,观察组心肌酶谱显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.2 两组心功能比较

两组治疗前LVEF、LVDd、CO、E/A无统计学差异;治疗后,两组LVEF显著升高,LVDd均明显降低($P<0.05$),而对照组CO、E/A无明显改善,观察组以上指标均显著优于对照组($P<0.05$),见表3。

2.3 两组血浆NT-proBNP、ET-1水平比较

两组治疗前血浆NT-proBNP、ET-1水平无统计学差异;治疗后,两组血浆NT-proBNP、ET-1水平均显著下降,同组治疗前后比较差异具有统计学意义

($P<0.05$);治疗后,观察组血浆NT-proBNP、ET-1水平显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表4。

2.4 两组30 d内的MACE比较

观察组中发生不稳定性心绞痛2例,心源性死亡1例,MACE发生率为1.7%。对照组发生不稳定性心绞痛7例,心力衰竭1例,心源性死亡3例,MACE发生率为6.9%,观察组MACE发生率显著低于对照组($P<0.05$)。

2.5 两组出血并发症比较

两组均有患者出现注射局部瘀点、瘀斑,均为轻微出血,无牙龈出血、消化道出血、脑出血等发生,比较差异无统计学意义。

表2 两组心肌酶谱比较

Table 2 Comparison on myocardial enzymes between two groups

组别	n/例	AST/(U·L ⁻¹)		CK-MB/(U·L ⁻¹)		α -HBDH/(U·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	160	141.27±47.19	108.17±15.28*	35.04±6.11	22.22±8.09*	269.51±52.15	157.27±47.08*
观察	174	133.41±30.94	79.43±17.22**	37.79±9.73	16.25±6.06**	275.37±88.46	113.17±55.49**

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与治疗后对照组比较: # $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; # $P<0.05$ vs control group after treatment

表3 两组心功能指标比较

Table 3 Comparison on cardiac function indexes between two groups

组别	n/例	观察时间	LVEF/%	LVDd/mm	CO/mL	E/A/mmHg
对照	160	治疗前	45.61±14.77	55.38±4.74	67.01±10.77	0.71±0.29
		治疗后	50.55±10.75*	50.57±8.70*	64.57±8.55	0.73±0.28
观察	174	治疗前	48.54±13.18	56.45±2.77	65.06±9.65	0.73±0.17
		治疗后	54.07±14.64*	47.44±8.14*	69.45±7.26*	0.86±0.28*

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与治疗后对照组比较: # $P<0.05$ (1 mmHg=0.133 kPa)

* $P<0.05$ vs same group before treatment; # $P<0.05$ vs control group after treatment (1 mmHg=0.133 kPa)

表4 两组血浆NT-proBNP、ET-1水平比较

Table 4 Comparison on plasma NT-proBNP and ET-1 levels between two groups

组别	n/例	NT-proBNP/(ng·L ⁻¹)		ET-1/(ng·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	160	637.28±174.11	377.36±108.35*	99.16±57.22	75.46±38.05*
观察	174	679.57±165.13	161.35±89.67**	94.54±36.63	41.45±26.27**

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与治疗后对照组比较: # $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; # $P<0.05$ vs control group after treatment

3 讨论

急性心肌梗死属于常见的心血管高危疾病,而合并心力衰竭的急性心肌梗死患者预后更差^[3]。研究表明,急性心肌梗死合并心力衰竭患者1年生存率仅为45%,5年生存情况与恶性肿瘤一般险恶^[4-6]。

抗凝治疗需警惕出血的发生。普通肝素的抗凝作用好,但容易引起出血,因而应用受限。依诺肝素是普通肝素经苯甲酯 β 消除化学裂解后得到的产物,其独特的1,6-脱水环状结构使其药理学特性有异于其他低分子肝素^[7]。肝素抗凝的机制主要与

组织因子旁路抑制剂有关,普通肝素连续使用5 d后,其促组织因子旁路抑制剂释放的作用将完全消失,而依诺肝素则不会,所以依诺肝素的抗凝作用很稳定,药动学呈线性特性,同时其激活血小板的能力及与血小板第四因子结合的能力较普通肝素明显减弱,所以很少引起血小板减少症,不良反应极少^[8]。皮下注射后几乎完全吸收,绝对生物利用度几乎达到100%。据2005年急性冠脉事件全球注册研究中国区报告,依诺肝素在我国的应用率约为50%^[9]。本研究对急性心肌梗死并心力衰竭患者均使用依诺肝素抗凝,结果未发生严重的出血事件。从安全性考虑,依诺肝素代替普通肝素抗凝具有重要的临床意义。

参附注射液是一种以红参、附子为主要成分具有益气固脱、振奋心阳、温通心脉等功效的中药制剂,近年来被广泛用于各类心血管疾病如急性心肌梗死、心律失常、心力衰竭、肺心病、扩张性心肌病等的治疗,效果良好。其药理作用机制包括:(1)具有血管保护作用。血管内皮细胞可分泌多种具有抗炎、抗凝、参与血管重构等的细胞因子,而参附注射液可通过抑制内毒素、氧自由基及调节一些细胞因子的释放,改善因缺血缺氧导致的细胞形态、功能与代谢的改变,纠正内皮功能紊乱,起到保护血管内皮细胞的作用,改善全身循环状态,增加血管灌流量。(2)具有心脏保护作用,参附注射液可调节心肌细胞电生理效应及离子通道,改善心肌能量代谢,抗心肌缺血再灌注,提高缺氧/复氧损伤心肌细胞的存活率,并能抑制炎性细胞因子的生成,从而改善心功能^[10]。

心肌酶存在于心肌、平滑肌、骨骼肌、脑、肝、肺、肾、脾、胰等组织中,当心肌缺血损伤后,组织细胞变性、水肿,细胞膜通透性增加,从而可使心肌酶释放入血,所以通过检测血清中心肌酶谱的水平可反映心肌损伤情况,为疾病的诊断、治疗及预后评估提供客观的依据。研究表明,心肌损伤后3~6 h,CK-MB即可出现明显升高,对心肌损伤有足够的灵敏度与特异性^[11]。CK-MB曾一度被认为是诊断急性心肌梗死的“金标准”。本研究结果显示,观察组的心肌酶谱改善明显优于对照组,提示在常规西医的基础上加用参附注射液能够进一步逆转损伤心肌细胞的形态与功能变化。

心功能不全患者往往存在神经内分泌功能激活,NT-proBNP为神经激素类。心室肌细胞是合成与分泌NT-proBNP的主要场所,当心肌细胞损伤时

NT-proBNP合成与分泌增加^[12]。研究表明,血浆NT-proBN水平是左心功能不全的客观评价指标^[13]。ET-1具有强效的内源性缩血管作用,密切参与动脉粥样硬化的形成与发展。研究表明,ET-1与LVEF呈正相关,与LVEDd呈负相关,对于评价心脏收缩功能与心肌重构有重要的作用^[14-15]。本研究结果显示,观察组的超声心动图检测结果及NT-proBNP、ET-1改善明显优于对照组,提示参附注射液能够有效保护心肌细胞,改善心脏收缩功能,抑制左心室重构。观察组30 d内的MACE发生率明显低于对照组,说明参附注射液在预防MACE方面具有不错的效果。

综上所述,急性心肌梗死并心力衰竭使用依诺肝素钠抗凝出血并发症少,安全性高,同时加用参附注射液可显著改善心肌酶谱,改善左心室功能,提高预后。

参考文献

- [1] Anderson J L, Adams C D, Antman E M, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines (writing committee to revise the 2002 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction): developed in collaboration with the American college of emergency physicians, the society for cardiovascular angiography and interventions, and the society of thoracic surgeons: endorsed by the American association of cardiovascular and pulmonary rehabilitation and the society for academic emergency medicine [J]. Circulation, 2007, 116(7): e148-e304.
- [2] 朱金墙, 梁钰彬, 华声瑜, 等. 参附注射液的成分及其对心血管系统的药理作用研究进展 [J]. 中成药, 2014, 36(4): 819-823.
- [3] 邓伏雪, 王小娟, 胡云凤, 等. 急性心肌梗死并发首次心力衰竭患者在院死亡率及临床预后分析 [J]. 西安交通大学学报(医学版), 2015, 36(1): 135-140.
- [4] 高敏, 吴艺, 张川, 等. 乌司他丁联合痰清宁雾化吸入对重症肺炎患者肌钙蛋白水平及心肌酶谱的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(11): 2123-2126, 2165.
- [5] 谢玮, 王美珍, 李玲辉. 心力衰竭患者血浆脑钠肽、内皮素-1与左心室功能的相关性分析 [J]. 南昌大学学报(医学版), 2013, 53(3): 47-50.
- [6] 王文丰, 金大鹏, 张英, 等. 辛伐他汀联合参附注射液治疗合并糖尿病的急性心肌梗死患者心力衰竭临床研究

- [J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(4): 791-793.
- [7] 李杰华, 金红, 杨海侠. 阿替普酶与尿激酶分别联合依诺肝素钠治疗急性ST段抬高型心肌梗死的临床观察[J]. 中国药房, 2016, 27(20): 2830-2833.
- [8] 王云, 湛又菁. 依诺肝素钠治疗非ST段抬高心肌梗死的疗效及护理策略分析[J]. 中国药业, 2015, 24(1): 93-95.
- [9] 付正香, 李会娟, 郭晓辰, 等. 丹红注射液联合依诺肝素钠治疗急性ST段抬高型心肌梗死的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(3): 492-495.
- [10] 李霞, 陈永康. 参附注射液对急性心肌梗死合并心力衰竭患者心功能的改善作用及疗效分析[J]. 医学综述, 2016, 22(15): 3108-3111.
- [11] Jin Y Y, Gao H, Zhang X Y, et al. Shenfu Injection inhibits inflammation in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiac shock [J]. Chin J Integr Med, 2017, 23(3): 170-175.
- [12] Lim S Y, Lee S R, Kim Y H, et al. A case of enoxaparin-induced thrombocytopenia during treatment of acute myocardial infarction [J]. Cardiovasc J Afr, 2016, 27(3): e5-e8.
- [13] Guha D, Coyne S, Macdonald R L. Timing of the resumption of antithrombotic agents following surgical evacuation of chronic subdural hematomas: a retrospective cohort study [J]. J Neurosurg, 2016, 124(3): 750-759.
- [14] Cohen A T, Harrington R A, Goldhaber S Z, et al. Extended thromboprophylaxis with betrixaban in acutely ill medical patients [J]. N Engl J Med, 2016, 375(6): 534-544.
- [15] 贾平, 訾海燕, 曾玉杰. 参附注射液对急性下壁ST段抬高型心肌梗死合并低血压患者经皮冠状动脉介入术后疗效和血管内皮细胞功能的影响[J]. 中国医药, 2016, 11(6): 789-792.